

配合剤の開発推進

一般用医薬品ではごく当たり前である配合剤が、医療用医薬品ではその承認に厳しい枠がはめられてきた。その原因は、医療用医薬品は患者の症状に合わせて、医師の裁量によって処方されるべきものであるという医療関係者の反対である。もう一つの原因は、配合剤が使われると、副作用が起きた時にどの成分が原因なのかが分からなくなるといった反対理由である。

■ 米国では患者の便宜性を目的として配合剤が拡大

国際的にも 1990 年代の初めまでは、医療用医薬品は単剤が主流であったが、1990 年代後半から、米国を中心に配合剤の開発がすすめられた。はじめのうちは、高血圧、糖尿病、アレルギーというように、単一の疾病に対して、作用機序の異なる有効成分を配合することにより治療効果を高めることを目的としたものが開発されていた。

その後、成人病等の慢性疾患において合併することの多い複数の疾病に対して、それぞれの疾病の治療に用いられる有効成分を組み合わせた配合剤 (dual therapy drug) を開発して、患者の便宜性の向上を図ろうという製剤も開発・承認され、従来の配合剤の範囲を大きく拡げつつある。

米国では疾病の治療方法が標準化されており、治療指針のようなものが学会等で作成され、基本的には医師はそれに従って治療を行っている。そのため、配合剤を受け入れやすい土壌があったともいえる。それに対してわが国は、標準的な治療指針のようなものは少なく、基本的には個々の医師の経験や判断に任されており、処方内容が様々で、米国に較べると配合剤を受け入れにくい医療環境であったともいえる。

更に、米国では処方内容が極めて単純である。その理由としては、標準化された治療が行きとどいていることと共に、わが国のように PTP 包装ではなく、バラの錠剤をビンに入れる調剤が行われること、医師が医療過誤で訴えられることが多いため、万一副作用等が起きた時に多剤併用が原因なのか、特定の薬剤に原因があるのかがあいまいになり、多剤併用の処方をした医師がリスクを負うことになることなどがあげられている。

■ サリドマイド事件を契機として医薬品承認審査に基本方針を制定

わが国では、用時調製が困難である輸液製剤等を除いて、医療用医薬品は単剤が中心であるが、一般用医薬品は風邪薬に代表されるように、複数の有効成分が含まれた配合剤が中心である。一般用医薬品の承認基準は配合剤を基本としている。一方、米国では、一般用医薬品については単剤が多く、わが国に較べると含有量が多いため、一般用医薬品の効き目も良く、また、たとえ配合剤の場合でも、わが国の一般用医薬品に較べると配合される成分数は少なく、処方が極めてシンプルである。

わが国における配合剤の承認に対する考え方は、時代とともに変化してきている。サリドマイド事件を教訓として 1967 (昭和 42) 年に制定された医薬品承認審査の基本方針では、医療用配合剤が認められる条件として、原則、次のいずれかの事由に該当するものでなければならないとして、有効成分を 2 種類以上配合することにより、①有効性が相乗的に高まる場合、②副作用 (毒性) が軽減される場合、③輸液など用時調製が困難な場合、に限定していた。

■ ICH等の動向や規制改革等から配合剤開発が推進 へ方向転換

その後、1990年代に入ってから、ICH等の国際的な調和の動きもあり、欧米での配合剤見直しの機運に配慮して、1999(平成11)年には、欧米と同様に、医療上の利便性等の医療のニーズに対応する配合剤についても承認できるようにするため、医薬品承認審査の基本方針が約30年ぶりに改正された。そして、1967(昭和42)年の基本方針の①～③に加えて、④その他特に必要と認められるもの一についても配合剤が認められる路が開かれた。

しかしながら、「その他特に必要と認められるもの」の内容が分かりにくいとの指摘もあり、また、このような規定を加えたにもかかわらず、審査の段階で実質的に配合剤の幅が広がらなかったこともあり、2005(平成17)年には、政府の規制改革・民間開放推進会議からの配合剤承認に対する規制緩和要望を受け入れる形で、更に緩和された。

そして、①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの、と改められ、患者の利便性の向上のための配合剤が認められるようになった。

これを契機として、わが国においても欧米にやや遅れながらも、配合剤開発推進の方向に進んできている。先に述べたように、わが国は処方される医薬品の数が極めて多く、調剤時に服薬指導が行われているとはいえ、処方された多観の類似した医薬品を間違えなく毎日飲み続けることは、高齢者等にとってはそれだけでも大変な苦勞である。

患者のコンプライアンスを高めるために、一包化調剤等の工夫もされているが、もう少し患者の立場で処方する医

薬品の種類を減らせないのかとの声も上がっており、配合剤開発のニーズは高いといえる。

また、患者間でいろいろ情報交換するため、せっかく処方された医薬品のうち、自己判断で副作用のありそうな薬を飲まずに、非ステロイド系鎮痛剤の副作用を抑えるために処方されている胃腸薬だけを服用するというようなことさえ起きてしまうともいわれている。

高齢者がかかりやすい慢性疾患に対する配合剤が開発されれば、服用する薬剤の数も少なくなり、患者が適当に選んで服用する可能性も減り、また、ある程度処方が固定されるため、個々の医師が自己流で判断して処方する可能性も少なくなることが期待される。

治療の標準化はEBMに基づく医療の推進の点のみならず、医療保険の面からも重要な課題である。一定の疾病には一定の標準化された薬物治療を行う前提で、標準化が可能な治療には配合剤の幅を広げていく必要がある。

配合剤の範囲の拡大については極めて慎重であったわが国においても、作用機序の異なる有効成分を含有する配合剤が多数承認されてきたことは、患者の利便性向上の面からも歓迎すべきことである。更には、複数の疾病をターゲットとする配合剤も承認され、わが国も欧米並みに更に一歩近づいたといえる。

配合剤には治療効果の向上や患者の利便性向上という重要な目的がある。ようやく国際的な配合剤開発推進の動きに追い付いてきたわが国であるが、過度な配合剤たたきによる経済的な締め付けにより、わが国が国際的な配合剤開発に遅れることがないような配慮が必要である。

(土井 脩 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)